

LES HERPESVIRIDAE

I/ INTRODUCTION

Le mot herpes vient du grec herpein qui veut dire accroche de façon permanente.

En 1950, Burnet et Buddingh montrèrent que le HSV (Herpes Simplex Virus) pouvait devenir latent après une primo infection. Sa réactivation (et non une surinfection) peut être causée par une 2nde infection. Weller (1954) isola le VZV (Varicella Zoster Virus) d'un zona (bouton de varicelle), l'agent causal était le même.

Environ 100 espèces d'Herpesvirus ont été isolées dont huit virus humains connus.

II / GENERALITES SUR LES HERPESVIRIDAE

A.CLASSIFICATION

Dans la famille des Herpesviridae, les virus ont étés classés en 3 sous familles sur la base de leurs propriétés biologiques :

→ ***Alphaherpesvirinae*** : regroupe les genres :

- **Simplexvirus**: herpes simplex type 1 (HSV1)
  herpes simplex type 2 (HSV2)
- **varicellovirus** : virus de la varicelle et du zona (VZV).

Ce sont des virus qui se répliquent et diffusent rapidement sur de nombreux systèmes cellulaires en provoquant une lyse cellulaire importante et qui peuvent établir une infection latente dans les ganglions nerveux sensitifs

→ ***Betaherpesvirinae*** : contenants les genres :

- **cytomégalovirus** : cytomégalovirus (CMV)
- **roseolovirus** : herpes virus hominis 6 (HHV6)
  herpes virus hominis 7 (HHV7)

Ne se répliquent que sur un nombre limité de systèmes cellulaires, leur diffusion est lente. Ces virus n'occasionnent qu'une faible lyse cellulaire et peuvent établir une infection latente dans les glandes sécrétoires, le système réticulaire, les reins.

→ ***Gammaherpesvirinae*** :

- **lymphocryptovirus** : virus Epstein-Barr (EBV)
- **rhadinovirus :** herpesvirus hominis 8 (HHV8)

Se répliquent in vitro sur des cellules lymphoblastoides et sont spécifiques des lymphocytes T et B dans lesquels ils peuvent induire des infections latentes ou lytiques.

B.STRUCTURE GENERALE

Il s'agit de virus de grande taille (150 à 300 nm). Leur structure commune comprend :

1. Génome : une molécule d'ADN de grande taille, bicatenaire et enroulé autour de protéines basiques, l'ensemble constituants le nucleoide ou core.

Sa taille varie de 125 kpb (VZV) à 230 kpb (CMV) et il code ainsi de 70 à 200 protéines et comporte pour la plus part des virus des séquences répétées terminales et ou internes.

2. la capside : icosaédrique de 100nm de diamètre et formée de 162 capsomères.

3. un tégument : constitué par une couche phosphoproteiques située entre le core et l'enveloppe.

4. une enveloppe : dérivée des membranes cellulaires (nucléaires) dans lesquels viennent s'insérer des glycoprotéines virales

L'enveloppe est donc source de fragilité virale, elle est sensible aux solvants, détergents, désinfectants, PH extrêmes et à la chaleur

Ce sont donc des virus qui ne sont pas retrouvés dans le milieu extérieur et dans les selles, ils sont transmis par contact interhumains intimes, oraux ou sexuels à l' exception du VZV qui est à transmission aérienne.

C. CYCLE DE MULTIPLICATION

La multiplication des herpesviridae est entièrement intranucléaire. Donc après attachement à la membrane cellulaire (de la cellule cible) par les glycoprotéines virales il s'ensuit une fusion lyse enveloppe virale- membrane cellulaire entrainant la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme et qui se dirige vers le noyau de la cellule ou commence la réplication du virus avec expression des gènes viraux selon un mode en cascade en trois phases :

- Expression des gènes viraux très précoces alpha ou IE (immediate early) ⟶ synthèse de protéines activatrices
- Expression des gènes précoces beta ou E (early) dévolus essentiellement à la réplication du génome ⟶ synthèse de protéines enzymatiques dont l'ADN polymérase
- Expression des gènes tardifs gamma ou L (late) ⟶ synthèse de composants protéiques de la capside et des glycoprotéines d'enveloppe.

Les virions nouvellement formés sont libérés par bourgeonnement et l'effet cytopathogene aboutit à la déstruction de la cellule infectée.

Réplication des *Herpesviridae*

Expresssion successive de trois lots de gènes viraux

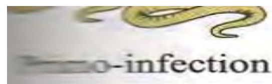
α ou très précoces, β ou précoces, γ ou tardifs

α	β	Pivot de la réplication	γ ***
Protéines activatrices →	Enzymes de synthèse du DNA viral dont : DNAPolymérase v* →	Réplication du DNA v →	Protéines structurales du virus : de capside, tégument, enveloppe

D.PHYSIOPATHOLOGIE

1. La latence :

après une primo-infection, ces virus restent tapis dans l'organisme sous forme « dormante », réalisant une **« infection latente »** qui les soustrait au système immunitaire comme aux antiviraux (camouflage). Cette période est donc une phase du cycle biologique du virus dans lequel le génome viral est présent dans le noyau de certaines cellules mais ne se réplique pas. Les cellules sièges de l'infection latente différents selon les virus. L'infection latente peut **se réactiver,** donnant alors une **réinfection endogène, ce qu'on appelle une récurrence.** Les récurrences sont l'occasion d'une **excrétion** virale, souvent asymptomatique, assurant l'infection de nouveaux hôtes.



Déroulement des infections à herpesviridae

HSV	Corps cellulaire des neurones des ganglions sensitifs : ganglion de Gasser pour HSV-1, ganglions sacrés pour HSV-2
VZV	Neurones et cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes
CMV	Cellules CD34 de la moelle, monocytes-macro phages, cellules endothéliales
EBV	Lymphocytes B mémoires
HHV-6	Monocytes-macrophages, cellules épithéliales
HHV-7	Cellules mononucléees du sang périphériques, cellules épithéliales
HHV-8	Lymphocytes B

Sites cellulaires de l'infection latente

2. Réponse immunitaire

Les Herpesvirus se propageant surtout directement de cellule à cellule, cellules NK et CTL ont le rôle principal dans les défenses antivirales .Ces gros virus à grand génome, riches en protéines immunogènes, seraient des cibles faciles pour nos défenses antivirales, s'ils ne consacraient nombre de leurs gènes à contrer nos défenses. Soit passivement par camouflage grâce aux gènes de latence. Soit activement par sabotage de la présentation des antigènes par le CMH, de la lyse des cellules infectées par les CTL, de l'action des Interférons …etc, cela par des leurres = homologues de protéines cellulaires modifiées produites grâce à des gènes pris aux cellules.il y a donc un équilibre entre les virus et le système immunitaire mais cette situation est remise en question en cas d'immunodépression, qui majore les manifestations cliniques de l'infection par *Herpesviridae*.

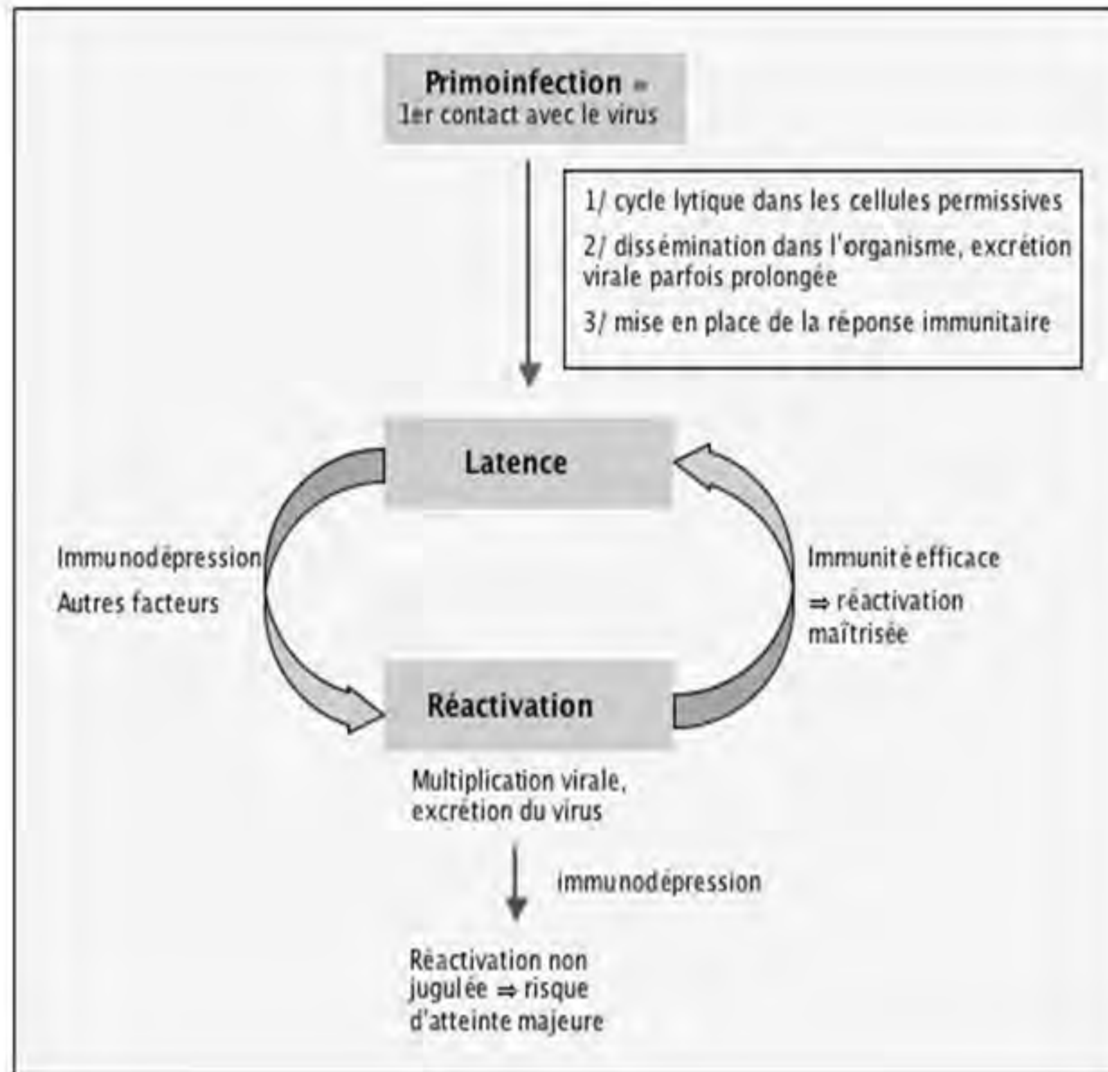
3. Conséquences sur le diagnostic

La fréquence des réinfections endogènes a plusieurs conséquences :

- La présence d'IgM spécifique ne signifie pas toujours une primo infection car ils peuvent réapparaitre lors des réinfections

- Détecter un herpes virus ne permet pas toujours de lui attribuer la maladie observée

- La quantification virale par PCR en temps réel aide à juger du rôle du virus.


Primoinfection =
1er contact avec le virus
1/ cycle lytique dans les cellules permissives
2/ dissémination dans l'organisme, excrétion virale parfois prolongée
3/ mise en place de la réponse immunitaire
Latence
Immunodépression
Autres facteurs
Immunité efficace
⇒ réactivation maîtrisée
Réactivation
Multiplication virale, excrétion du virus
immunodépression
Réactivation non jugulée ⇒ risque d'atteinte majeure

HERPES SIMPLEX VIRUS

A.EPIDEMIOLOGIE ET TRANSMISSION

- les HSV sont strictement humains et leur réservoir est constitué par les sujets infectés qui abritent le virus sous forme latente dans les ganglions sensitifs
- une excrétion intermittente orale ou génitale est possible permettant la transmission interhumaine du virus par contact intimes.
- la séroprévalence de HSV1 est élevée (70 – 80 % des adultes)
- l'épidémiologie de l' HSV2 est en relation avec une transmission sexuelle.

POUVOIR PATHOGENE

1) Herpes oral

- Primo-infection : le plus souvent asymptomatique, mais peut être à l' origine de gingivostomatite herpétique.
- HSV1++++, possible HSV2
- après primo-infection : infection latente dans ganglion de Gasser
- réactivations asymptomatiques (excrétion salivaire du virus) ou symptomatique (herpes labial), ces réactivations sont le plus souvent favorisé par : fièvre, exposition au soleil, fatigue, période prémenstruelle.

2) Herpes génital

- asymptomatique dans la plus part des cas, mais quand il est symptomatique il se traduit par la présence de vésicules douloureuses.

A.3) Herpes néonatale

- la transmission materno-fœtale survient en majorité lors de l'accouchement : passage par la filière génitale infectée
- peut être à l' origine de : embryopathie- atteinte poly viscérale- ou de méningo-encéphalite.

4) formes graves

- herpes oculaire (kératite, uvéite), eczéma herpetisé du nourrisson, méningo-encéphalite herpétique (forme rare mais grave à HSV1), infections herpétiques de l'immunodéprimé (formes cutaneomuqueuses extensives, atteintes viscérales)

A. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

le diagnostic est le plus souvent clinique, les principales indications au diagnostic virologique sont :
- herpes génitale si primo-infection ou femme enceinte.
- herpes néonatal
- infection du sujet immunodéprimé
-formes graves

1) Diagnostic direct

le prélèvement doit se faire sur des lésions récentes à l'écouvillon et le transport se fera sur un milieu spécifique.

- culture cellulaire : isolement du virus par inoculation à des cellules in vitro par observation d'un ECP qui le plus souvent est rapide (2-6 j), mais on peut détecter les Ag viraux très précoces ou précoces par immunomarquge en 24h.

- détection de l'ADN viral par PCR c'est un examen primordial en l'appliquant au LCR pour le diagnostic de l'encéphalite herpétique

- immunocytodiagnostic par immunofluorescence ou immunoperoxydase ou détection d'Ag par ELISA à l' aide d' Ac monoclonaux spécifiques.

2) Diagnostic indirect la sérologie est peu utilisée en pratique car la séroprévalence est élevée dans la population générale. peut être utile en cas de primo-infection elle se fait par technique ELISA.

B. TRAITEMENT

-aciclovir : analogue nucleosidique à action virostatique
- existe en application : locale (herpes cutané), par voie orale (traitement des récurrences génitales), par voie intraveineuse (formes graves).

VIRUS VARICELLE ZONA

A. EPIDEMIOLOGIE ET TRANSMISSION

- le VZV est le même virus qui donne la varicelle en primo infection et le zona lors de la résurgence.
- c'est un virus ubiquitaire dont la séroprévalence est très élevée (> à 90 % de la population adulte)
- c'est l'Herpesvirus le plus contagieux, il se transmet :
  - *à partir des vésicules cutanées
  - * inhalation des gouttelettes respiratoires du sujet infecté
  - * au fœtus par passage transplacentaire.

B. POUVOIR PATHOGENE

1) Physiopathologie : la transmission du virus se fait par les secrétions respiratoires, il se multiplie dans un premier temps localement dans les voies respiratoires et les ganglions lymphatiques s'ensuit une virémie Iaire entrainant la réplication du virus dans le foie et la rate suivie d' une virémie II par transport par les cellules mononuclées vers la peau et les muqueuses c' est la phase éruptive
après cette primo-infection ,une infection latente s' installe à vie dans les ganglions nerveux sensitifs crâniens et rachidiens. Lors d'une dépression locale de l'immunité le virus se multiplie et se dirige par voie nerveuse vers le territoire cutané correspondant donnant alors le zona.

2) manifestations cliniques

- la varicelle :
  - incubation 14 jours (9-20 j)
  - phase d'invasion brève (fièvre, malaise général)
  - Phase d'état : éruption généralisée débutant sur le tronc. Très prurigineuse.
- le zona : infection localisée correspondant à une réactivation du virus, ne survient en général qu'une fois dans la vie. Bénigne sauf chez le vieillard, l'immunodéprimé et au cas de zona ophtalmique.

C.DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

1) Culture cellulaire: possible mais longue
2) Recherche d'antigènes viraux par IF directement sur les produits de grattage des lésions cutanées
3) Détection du génome virale par PCR
4) Diagnostic indirect par recherche d'Ac spécifiques et se fait soit par IF indirect ou par ELISA

TRAITEMENT ET PREVENTION

-Traitement : il est surtout symptomatique pour la varicelle(désinfection des lésions) et parfois un traitement antiviral par l'acyclovir essentiellement dans les formes compliquées chez les sujets immunodéprimés; en cas de zona ophtalmique et zona chez les sujets de plus de 50 ans.

CYTOMEGALOVIRUS

A. EPIDEMIOLOGIE

- c'est un virus ubiquitaire dont la séroprévalence est très élevée pouvant atteindre les 100% dans la population adulte

- La transmission se fait par contact répétés, rapprochés :

  *enfants en crèche

  *transmission par voie sexuelle

  * transmission nosocomiale par transfusion ou greffe d'organe

* transmission verticale de la mère au fœtus in utero,

au nouveau- né lors de l'accouchement ou lors de l'allaitement

A. POUVOIR PATHOGENE

1) Physiopathologie :

- Primo-infection : infection généralisée typique, le virus étant véhiculé dans le sang par les polynucléaires et le tropisme tissulaire est large d'ou son excrétion dans de nombreux liquides biologiques (urines, sang, larmes spermes, secrétions génitales, lait)
- La latence virale a lieu dans les cellules mononuclées
- Les réactivations sont liées à une baisse de l' immunité .

2) Manifestations cliniques :

- chez l'immunocompétent : la primo infection est souvent asymptomatique et dans 10% des cas peut donner un syndrome mononucléosique
- Sujet immunodéprimé : dissémination est plus importante et peut aboutir à une atteinte tissulaire (rétinite, colite, pneumopathie)
- Transmission maternofoetale : une séroconversion lors de la grossesse peut entrainer une infection du fœtus pouvant avoir comme conséquence clinique : la maladie des inclusions cytomégaliques (atteinte pluri viscérales avec microcéphalie, ictère, entrainant soit un décès dans 10 a 20% des cas ou séquelles neurosensorielles)

. DIAGNOSTIC VIROLOGIQ UE

1) **Indications** :
- détermination du statut immunitaire a vant une greffe d'organe
- diagnostic d'une primo infection (femme enceinte)
- diagnostic d 'une infection congénitale chez l'immunodéprimé

2) **Diagnostic direct**
- cultures cellulaires inoculation des prélèvements biologiques dans des cellules permissives MRC5 avec détection des Ag viraux par IF : antigénemie PP65et détection d'un ECP (10 -21j).
- détection du génome viral par PCR (dans liquide amniotique)

3) **Diagnostic indirect** : sérologie
- détection des IgG permettant de déterminer le statut immunitaire et le suivi d'une séroconversion
- détection des IgM diagnostic d'une primo-infection et recherche chez le nouveau n é
- avidité des IgG si sup à 80% en faveur d 'une primo infection datant de plus de 3 mois (intérêt dans les infections materno foetale).

. TRAITEMENT

2 Médicaments antiviraux : ganciclovir et le foscarnet donn és dans les infections graves chez l'immunodéprimé mais ces médicaments ont des effets indésirables très sérieux.

EPSTEIN-BARR VIRUS

A. HISTORIQUE

- En 1958, un chirurgien anglais, Dennis Burkitt, revient d'un séjour en Ouganda avec la description d'un lymphome endémique siégeant au niveau du maxillaire supérieur de jeunes enfants noirs : le lymphome de Burkitt.
- En 1964, Epstein et Barr mettent en évidence de lignées cellulaires immortelles avec observation d'un virus: le virus d'Epstein-Barr.
- Equipe de HENLE : mise au point de la sérologie. L'EBV reconnu comme agent de la mononucléose infectieuse

B.EPIDEMIOLOGIE ET TRANSMISSION

- transmission par la salive
- virus ubiquitaire évoluant sur un mode endémique
- la séroprévalence chez l'adulte est supérieur à 90%

C. POUVOIR PATHOGENE

1) Physiopathologie

L'EBV infecte 2 types de cellules :

- les cellules épithéliales dans lesquelles a lieu un cycle productif entrainant une lyse cellulaire
- les lymphocytes B ou a lieu un état de latence.
- lors de la primo infection le virus se multiplie dans les cellules épithéliales de l'oropharynx, puis va infecter les lymphocytes B

L'EBV est donc l'agent de la MNI. De nombreux antigènes de types différents sont connus pour ce virus :

***EBNA** (Epstein-Barr Nuclear Antigen)*
Cet antigène est présent dans le noyau de toutes les cellules immortalisées par le virus EB. C'est le premier à apparaître lors de l'infection cellulaire par le virus.

***LMP** (Late Membrane Protein)*
Cet antigène est présenté par les cellules transformées et il est reconnu par les lymphocytes T cytotoxiques d'un sujet atteint de MNI ou de lymphome de Burkitt.
Les antigènes EBNA et LMP sont des antigènes de latence

***EMA** (Early Membrane Antigen)*
C'est un antigène glycoprotéique de l'enveloppe virale, détecté seulement par immunofluorescence directe
***EA** (Early antigen)*
Cet antigène apparaît à la phase précoce de réplication et correspond à des protéines qui interviennent dans la réplication du génome et sont présentes dans le noyau et le cytoplasme.
Les antigènes EMA et EA sont dits antigènes précoces

***LMA** (Late Membrane Antigen)*
C'est un antigène glycoprotéique d'enveloppe d'apparition tardive, cible des anticorps neutralisants.
***VCA** (Viral Capsid Antigen)*
C'est l'antigène de la capside virale présent dans le cytoplasme et le noyau.
Les antigènes LMA et VCA sont dits antigènes tardifs

2. Manifestations cliniques

- mononucléose infectieuse : essentiellement chez l' adolescent ou l' adulte jeune la primo infection est souvent asymptomatique (se traduit par une angine dans la plus part des cas symptomatiques)

- Manifestations malignes liées à l'EBV :
  - Lymphome de Burkitt : Prolifération lymphoblastique B associé à l'EBV. Touche les enfants jeunes dans certaines zones géographiques (++ Afr. de l'Est Equatoriale, Nouvelle-Guinée).
  - Carcinome du nasopharynx : Carcinome associé à l'EBV dans 100% des cas touchant les adultes

D.DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

1. Diagnostic sérologique

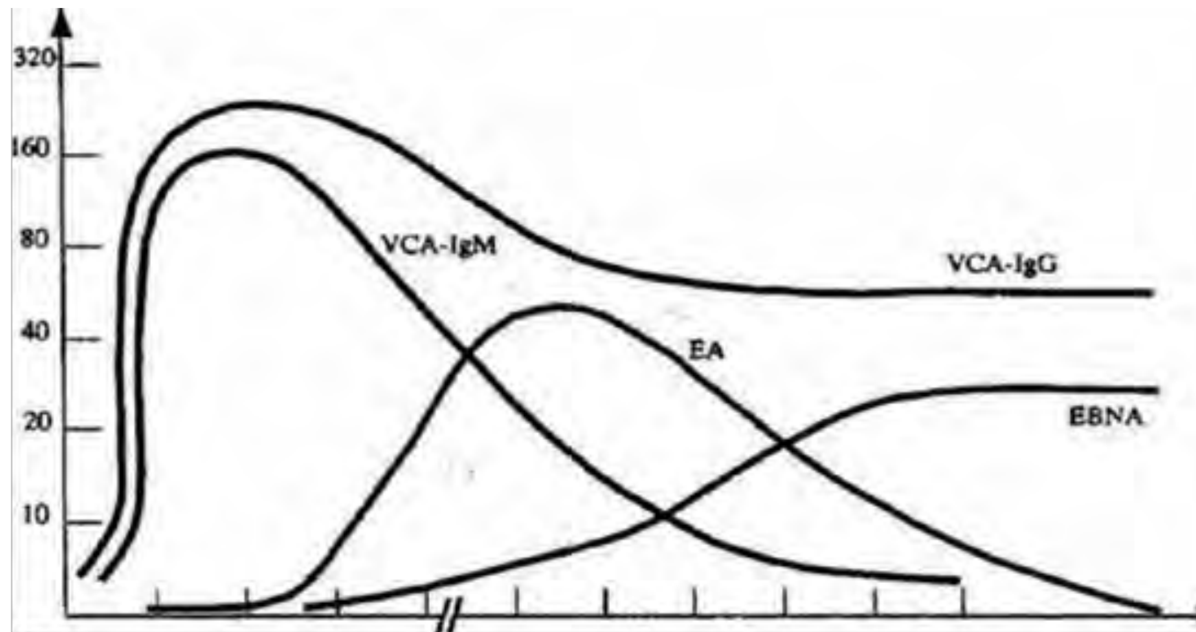
a) Non spécifique

Il s'agit de la détection d'anticorps hétérophiles, qui sont des IgM produites par la stimulation polyclonale des lymphocytes B secondaire à l'infection par l'EBV. Ils apparaissent vers le 8e jour de la maladie, ne sont présents que chez 70 à 80% des adolescents et adultes jeunes, et sont le plus souvent négatifs chez l'enfant de moins de 5 ans.

- sérologie de Paul-Bunnell-Davidson
- MNI test : test rapide d'agglutination sur lame. En défaut avant 5 ans (faux négatifs) et après 50 ans.

b) Recherche des anticorps spécifiques

- Les premiers anticorps à apparaître sont les IgM anti-VCA, puis les IgG anti-VCA.
- Les IgM anti-VCA disparaissent progressivement tandis qu'apparaissent (dans 70% des cas) les anticorps anti-EA.
- Les anticorps anti-EBNA apparaissent vers la fin du deuxième mois.
- Les IgG anti-VCA et les anticorps anti-EBNA restent présents et stables chez un sujet normal après une primo-infection. Les anticorps anti-EBNA sont le reflet d'une contamination ancienne du patient et diminuent en même temps que l'immunité cellulaire du patient.
- Dans la pratique, la recherche des anticorps anti-VCA suffit à poser le diagnostic de maladie évolutive et la recherche combinée des anticorps anti-VCA et EBNA à poser le diagnostic d'une infection ancienne caractérisée par la présence d'anticorps résiduels.



2. Diagnostic direct

- Pas de cultures cellulaires en routine
- Biologie moléculaire (PCR) : principale technique du diagnostic virologique chez les sujets immunodéprimés
- Utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre un/des antigènes viraux : utilisés dans le diagnostic anatomopathologique des proliférations tumorales associées à l'EBV.

HHV6 HHV7

A. Epidémiologie, transmission

- Les Herpes Virus Humains 6 et 7 sont des virus de reconnaissance assez récente.
- Ce sont des virus ubiquitaires, très répandus dans la population générale puisque la séroprévalence est supérieure à 90% à l'âge adulte. La primo infection a lieu chez le jeune enfant, à partir de l'âge de 6 mois (qui correspond à la disparition des anticorps maternels).

Pour HHV6, la transmission se fait essentiellement par voie salivaire +++ , ainsi que par les sécrétions respiratoires, le don de sang de tissu ou d'organe, par voie sexuelle. HHV7 se transmet par voie salivaire +++ et sexuelle.

B. Pouvoir pathogène

- ***HHV6***

La primo-infection est le plus souvent asymptomatique +++. Le tableau clinique le plus classique est l'exanthème subit, ou roséole infantile, ou 6e maladie. Il s'agit le plus souvent d'enfants de 6 mois à 3 ans, présentant une fièvre élevée pendant 3 à 5 jours, suivie d'une éruption du cou et du tronc disparaissant en 1 à 2 jours.

Chez l'immunodéprimé, en particulier sidéen, il peut être responsable de pneumopathies, encéphalites, rétinites.

- ***HHV7***

Le pouvoir pathogène de HHV7 n'est pas très bien connu, semble proche de celui de HHV6.

C. Diagnostic virologique

- Le diagnostic virologique, quand il est indiqué (en particulier chez les sujets immunodéprimés), repose sur la détection du génome viral par PCR dans le sang (lymphocytes circulants) ou dans le LCR en cas de signes d'atteinte neurologique.
- Le génome viral peut être détecté dans la salive de sujets immunocompétents en dehors de tout contexte pathologique.

HHV8

A. Epidémiologie, transmission

- HHV8 associé au Kaposi identifié en 1994 (maladie de kaposi associe au SIDA).
- Contrairement aux autres membres de la famille des herpes virus, la séroprévalence est faible. La transmission se fait essentiellement par voie sexuelle en Europe du Nord et aux Etats Unis. En Afrique, il semble que la transmission se fasse également par voie horizontale (de la mère à l'enfant au cours de l'allaitement, d'enfant à enfant).

B. Pouvoir pathogène

- L'histoire naturelle des infections à HHV8 reste mal connue. Ces cibles cellulaires probables sont les lymphocytes B, les macrophages
- HHV8 est associé formellement à des maladies, survenant le plus souvent au cours de l'infection par le VIH :
  - maladie de Kaposi : Tumeur, qui se manifeste sous forme de lésions dermatologiques à type de macule ou plaque . Des anticorps anti HHV8 sont retrouvés dans 80 à 100% des cas de Maladie de Kaposi. Cette pathologie a presque entièrement disparu avec les associations d'antirétroviraux.
  - syndrome lymphoprolifératif.

C. Diagnostic virologique

- Diagnostic indirect : fait appel au sérodiagnostic (actuellement, seule l'IFI est disponible).
- Diagnostic direct : Amplification génique par PCR : dans les biopsies pour la maladie de Kaposi, sur les lymphocytes du sang périphérique.

PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES DUES AUX HERPESVIRUS

	Primo-infection	Résurgences
HSV1	Infection orale inapparente Gingivostomatite *Plus rarement :* *Herpès oculaire* *Herpès génital* *Herpès néonatal*	Infections orales récidivantes Herpès labial <u>*Plus rarement*</u> *:* *Herpès oculaire* *Herpès génital*
HSV2	Infection génitale inapparente Herpès génital Herpès néonatal	Infections génitales récidivantes Herpès génital
VZV	Varicelle	Zona
CMV	Infection inapparente *Plus rarement :* *Maladie néonatale des ICM* *Syndrome mononucléosique* *Pathologie des immunodéprimés (greffés, transplantés, SIDA,*	Infections inapparentes <u>*Plus rarement*</u> *:* *Pathologie des immunodéprimés (greffés, transplantés, SIDA, K...)*
EBV	Infection inapparente	Infections inapparentes
HHV6 HHV7	Exanthème subit (roséole infantile)	Infections inapparentes (sauf ID)
HHV8	maladie de Kaposi maladies lymphoprolifératives	